Lane Medical Library
STANFORD UNIVERSITY
MAR
8
1938
LIBRARY

# Granulationsförderung bei der Heilung intraoraler Operationswunden durch Granugenol.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
bei einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Bad. Ruprecht-Karls-Universität
zu Heidelberg

vorgelegt von

Erich Armbrust
aus Kaiserslautern

1933

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg.

Dekan: Prof. Dr. Siebeck

Referent: Prof. Dr. Klug, Dir. der Chirurgischen Klinik

Tag der Promotion: 12. Juli 1933.

Verlagsdruckerei Heinrich Fahrer, Heidelberg-Hhm.

Bei der Behandlung von Wunden ist es notwendig, stets die Vorgänge der Wundheilung vor Augen zu haben. Einer der neueren Pioniere auf diesem Gebiete, Karl Thiersch, leitet seine berühmten Untersuchungen über „die feineren anatomischen Veränderungen nach Verwundung der Weichteile" mit den Worten ein: „Vom Augenblick der Verwundung an vollziehen sich vor unseren Augen eine Reihe merkwürdiger Vorgänge, die mit dem Anschein der Zweckmäßigkeit einem vorgesteckten Ziele gleichsam zustreben. Das allmähliche Versiegen der Blutung, die Verklebung und Verwachsung der Wundflächen, nicht minder die Eiterung und Granulation, die Austreibung oder Einkapselung fremder Körper sowie endlich die Wiederherstellung zerstörter Teile, alles das sind Vorgänge, so verschieden von dem, was man beobachtet, wenn ein von Menschenhänden gefertigter Mechanismus verletzt wird, daß man sich nicht wundern darf, wenn gerade auf diesem Gebiete immer wieder, wenn auch unter verschiedener Form, die Ansicht zum Vorschein kommt, es sei im Organismus ein Werkmeister verborgen, stets bereit, Beschädigungen, soweit es seine Hilfsmittel gestatten, auszubessern".

Die moderne Wundbehandlung hat mehr und mehr mit diesen Hilfsmitteln des Werkmeisters zu rechnen gelernt und versucht, die natürlichen Heilkräfte auszunutzen und zu fördern. Was im folgenden als nötige Vorkenntnisse dargeboten ist, ist vor allem dem der Deutschen Chirurgie angehörenden Werke von Marchand entnommen, in dem er, fußend auf den Forschungen seiner Vorgänger und Zeitgenossen (Billroth, Wywodzoff, Thiersch, Gussenbauer, v. Recklinghausen, Arnold, Ziegler, Marcuse, Fischer, Tillmanns, Graser, Busse u. a.) sowie auf vielen eigenen Untersuchungen, den Stand des Wissens darstellt. Neuere wichtige Studien über Stoffwechsel- und Regenerationsvorgänge bei der Wundheilung verdanken wir v. Gaza und Bier.

Eine Menge Beispiele lehren, daß Wunden des menschlichen Körpers auch zu heilen vermögen, wenn außer der Vitalität des Organismus nichts zur Heilung beiträgt. Die Lebensfähigkeit der Wundgewebe wird im wesentlichen von denselben Faktoren bestimmt, welche die Ernährung, die Lebens- und Abwehrkräfte im

allgemeinen beeinflussen. Die Integrität der zur Vereinigung bestimmten Gewebe, die ungestörte Funktion der zu- und abführenden Gefäße bedingen die Lebens- und Ernährungsfähigkeiten der Wundflächen.

Der Verlauf der Wundheilung gestaltet sich verschieden, je nach der Natur der verletzten Gewebe und der Art der Verletzung, je nach dem Verhalten der getrennten Teile und den nachträglichen Einwirkungen auf die Wunde. Die Bedingungen für eine rasche Heilung sind um so günstiger, je weniger das Gewebe geschädigt, je geringer also die traumatische Gewebsdegeneration ist. Die glatten Flächen einer Schnittwunde gefäßreicher Teile ohne Substanzverlust und ohne fremdartige Zwischenlagerung sind demnach am besten für eine definitive Heilung geeignet. Fast unmittelbar nach der Verletzung tritt in diesem Fall, vorausgesetzt, daß eitriger Zerfall infolge Infektion oder Wundnekrose es nicht verhindert, eine vorläufige Verklebung und in kurzer Zeit eine definitive Vereinigung ein.

Eine einfache Regeneration ist in allen mit Blutgefäßen ausgestatteten Geweben nicht möglich, da Blut und Gewebsflüssigkeiten in den Wundspalt gelangen und das unmittelbare Aneinanderlegen der Wundflächen verhindern. Hemmend wirken außerdem die infolge des Traumas entstehende Läsion der Gewebselemente, die dadurch bedingten Zirkulations- und Ernährungsstörungen, denn wo das bloße Auge nur einen kleinen Schnittrand sieht, zeigt das Mikroskop ein wahres Trümmerfeld: Gequollene, von Blutfarbstoff durchtränkte Bindegewebsfibrillen, zwischen den Fasern des Bindegewebes eine Menge Blutkörperchen, in das Gewebe eingesprengt weiße Blutzellen. Als verklebende Zwischensubstanz nimmt man heute allgemein eine Fibrinschicht an, welche als ein Produkt entzündlicher Exsudation die erste Vereinigung bewirkt. Auch die kleinste Wunde ruft durch den Reiz des Traumas die Erscheinungen einer Entzündung hervor; eine prima reunio vollzieht sich ebenfalls durch „entzündliche Regeneration". Es kommt zur Auswanderung von Leukozyten, die in ihrer phagozytischen Tätigkeit Bakterien, Gewebstrümmer und Fremdkörper umfließen und unschädlich machen. Diese Aufgabe fällt in noch höherem Maße den jungen Bindegewebszellen, den Gewebsphagozyten oder Makrophagen zu.

An diese Erscheinungen der entzündlichen Infiltration schließen sich die eigentlichen Heilungsvorgänge der Wunde unmittelbar an, die abhängig sind von der Gewebsart des betroffenen Organs. In bindegewebigen Teilen beginnen die Neubildung und Umwandlung der Gewebszellen, die in den Wundspalt vorrücken, denselben allmählich ausfüllen und wieder eine innige Verbindung der

getrennten Teile herstellen. Der provisorische Verschluß durch intermediäre Kitt- und Nährsubstanz geschieht in zweimal 24 Stunden; die definitive Vereinigung durch Bindegewebe benötigt durchschnittlich eine Woche.

Weitaus größere Anforderungen an das Ausgleichsvermögen des Organismus, an die produktive Tätigkeit der Gewebe stellt die sekundäre Heilung.

Die gleichen Leistungen, die wir bei der primären Heilung beobachtet haben, treffen wir hier in gesteigertem Maße. In allen Fällen, in welchen die Wundränder durch einen Zwischenraum durch Auseinanderklaffen, durch einen nicht gedeckten Substanzverlust oder durch Zwischenlagerung einer fremdartigen Substanz, geronnenes Blut oder nekrotisches Gewebe getrennt werden, kann eine Verheilung erst nach Ausfüllung des Defektes durch neugebildetes Gewebe, durch Granulationen zustande kommen: eine Heilung per secundam intentionem. Sie tritt auch dort auf, wo die Heilungsvorgänge durch Infektion gestört werden, denn eine eitrige Entzündung verhindert eine Heilung durch direkte Vereinigung. Marchand unterscheidet eine sekundäre, indirekte Heilung ohne eitrige Entzündung und eine solche mit Eiterung. Die Eiterung ist aber kein notwendiges Symptom der Heilung durch Granulationen.

Nach Ziegler zeigen sich die Heilungsvorgänge bei offenen Wunden mit Substanzverlust ohne Infektion makroskopisch folgendermaßen: Nach 24 Stunden sind die Ränder intensiv gerötet und etwas geschwellt. Man kann die einzelnen Gewebsbestandteile noch deutlich erkennen, aber das Gewebe ist gequollen. Am zweiten Tage wird die gallertartige Beschaffenheit desselben noch deutlicher, die Grenzen der einzelnen Gewebsbestandteile sind verwischt, die Farbe graurot. Auf der Wunde liegt eine rötlichgelbe Flüssigkeit. Vom zweiten Tag ab erscheinen kleine rote Knötchen, die, an Zahl und Größe rasch zunehmend, untereinander konfluieren und nach 2—3 Tagen eine körnige rote Fläche, die Granulationsfläche, bilden.

Da die Granulation im wesentlichen eine mesenchymale Leistung, vornehmlich also des Bindegewebes, ist, lohnt es sich, die in dieser Arbeit speziell interessierende Regeneration des Bindegewebes etwas weiter zu verfolgen.

Die Neubildung des jungen gefäßhaltigen Bindegewebes oder des Granulationsgewebes hat in erster Linie die Bedeutung einer regenerativen Wucherung zum Ersatz von zerstörtem lockerem oder geformtem Bindegewebe, zweitens dient es zum räumlichen Ersatz anderer Gewebsarten nach Verlusten durch patholo-

gische Prozesse (z. B. in Infarktnarben) im Innern der Organe, oder es nimmt die Stelle von fibrinösen Exsudaten an der Oberfläche seröser Häute, von Thromben in den Gefäßen, von Blutergüssen in Organen ein, oder es dient endlich zur Ausfüllung von Lücken und Hohlräumen in porösen Fremdkörpern.

Die Zusammensetzung dieses Gewebes ist entsprechend den Verrichtungen sehr verschieden. Zunächst ist hier die rein regenerative Wucherung oder Neubildung zu betrachten, die ihren Ausgang von dem gleichartigen Gewebe nimmt und wieder zur Bildung von faserigem Bindegewebe der Narbe führt. Als Beispiel sei das Gewebe im Grund eines Defektes der Haut oder der Schleimhaut gewählt, zunächst nur mit Rücksicht auf das Verhalten der Bindegewebselemente. Die Neubildung der Bindegewebszellen beginnt mit einer Vergrößerung der vorhandenen Zellen durch Zunahme des Protoplasmas, Vergrößerung und Vermehrung des Chromatingehalts des Kernes. Während ursprünglich die Bindegewebszellen (an Schnittpräparaten) schmale spindelförmige Körperchen mit schwach färbbaren länglichen Kernen darstellen, die durch breite Fibrillenbündel getrennt sind, nähern sich die vergrößerten Zellen mehr und mehr einander; sie bilden kürzere, dickere Spindeln oder auch unregelmäßig rundliche Formen mit homogenem oder feinkörnigem, dunkel sich färbendem Protoplasma und großem bläschenförmigem Kern, dessen Chromatin netzförmig angeordnet ist. Bald (nach Ablauf des ersten, häufiger am zweiten bis dritten Tage) treten Mitosen auf; die Zellen werden immer zahlreicher, hängen oft zu mehreren in Längsreihen zusammen, während die fibrilläre Zwischensubstanz immer spärlicher wird.

Nach vorläufiger Verklebung der Ränder eines spaltförmigen Defektes durch Fibrin gehen die wuchernden Zellen von beiden Seiten sehr bald ineinander über, so daß die ursprüngliche Grenze verwischt wird. Die Bildung eines neuen fibrillären Gewebes hat bereits begonnen, während die Vermehrung der Zellen noch fortschreitet. Die anfangs eng gedrängten Zellen werden durch breite parallelfaserige Streifen getrennt, während die Zellen sich verschmälern und zu langen, schmalen, spindelförmigen Gebilden mit länglichen Kernen werden: das neugebildete Gewebe ist zur bindegewebigen Narbe geworden.

Die Fibrillenbildung nimmt ihren Ausgang von den gewucherten Bindegewebszellen. Die Art und Weise, wie die Fibrillenbildung im einzelnen stattfindet, ist in dichterem Gewebe nicht leicht zu übersehen; liegen die jungen Zellen mehr isoliert, so läßt sich ihre Umwandlung in Bindegewebe oft gut verfolgen. Die langen, spindelförmigen, mit 2 oder mehreren Ausläufern versehenen Zellen lösen sich an ihren freien Enden in äußerst feine Fäserchen auf, welche büschelförmig auseinanderweichen. Ein anderes Bild

erscheint, wenn die feinen Fibrillen die freien Ränder der Zellen einnehmen, so daß der Kern mit einem Teil des spindelförmigen Zellkörpers ganz von ihnen umschlossen scheint. Andere Zellen von mehr unregelmäßiger polyedrischer Form besitzen feine fibrilläre Ausläufer an allen Teilen ihres Umfangs, so daß sie sich in ein förmliches Fasergewirr aufzulösen scheinen. Derartige Formen kommen aber nur in lockerem Gewebe vor. Die langen spindelförmigen Elemente, welche durch parallele Fibrillen ein streifiges Aussehen erhalten, so daß sie den Eindruck eines Fibrillenbündels machen, in dessen Mitte ein spindelförmiger feingranulierter Zellkörper mit länglich rundem Kern liegt, werden oft noch von isolierten Fibrillen begleitet, die in einigem Abstand von dem kompakten Bündel, aber im wesentlichen in derselben Richtung verlaufen. Die feinen isolierten Fasern sind um so zahlreicher, je weiter die einzelnen Faserbündel voneinander liegen und je reichlichere Flüssigkeit das Gewebe durchtränkt. Die einzelnen Bündel lassen sich an dichteren Stellen schwer abgrenzen. Liegen mehrere spindelförmige Elemente, was oft der Fall ist, in einer Reihe, so gehen die Fasern ineinander über und bilden Faserbänder. Die Anordnung der Spindelzellen kann auch unregelmäßig sein, so daß sie sich nach allen Richtungen durchkreuzen und ein unregelmäßiges Maschenwerk entsteht.

Erfolgt die Neubildung der Bindegewebszellen innerhalb älteren Gewebes, so ist es schwieriger, die neuen Fasern von den noch vorhandenen älteren mit Sicherheit zu unterscheiden. Für diese Beobachtung besonders günstig ist das über die Grenzen des alten Gewebes hinauswuchernde junge Bindegewebe, welches sich z. B. bei der Organisation der fibrinösen Pseudomembranen an der Oberfläche seröser Häute bildet.

Bei der pathologischen Bindegewebsneubildung ist der Nachweis der Entstehung der Fibrillen aus oder in unmittelbarem Anschluß an die Zellen leichter als bei der normalen Entwicklung, hauptsächlich aus dem Grunde, weil man in dem neugebildeten Gewebe alle Uebergangsstadien des Prozesses zu sehen bekommt.

Ziegler beschrieb in seinen Untersuchungen über die pathologische Bindegewebsbildung die Bildung der Fibrillen als die Umwandlung eines Teils der protoplasmareichen Zellsubstanz.

Das junge Bindegewebe hat eine wichtige Eigenschaft: Die Lokomotion. Ortsveränderungen lassen sich aus dem Auftreten von Bindegewebe nachweisen an Stellen, wo vorher keines vorhanden war, z. B. bei der Einheilung poröser Fremdkörper. Diese Bewegung erklärt sich durch die aktive Veränderungsmöglichkeit des Protoplasmas.

Bisher waren wir bei der Schilderung der Bindegewebsneubildung von dem vorhandenen fibrillären ausgegangen, dessen Zellen durch fortgesetzte Teilung neue Elemente liefern, die die Fähigkeit besitzen, wieder kollagene Fasern zu bilden. Es bleibt noch die Frage zu erörtern, ob noch andere Gewebszellen imstande sind, fibrilläres Bindegewebe zu liefern. Es kommen hier vor allem die übrigen Gewebe der Bindesubstanzen in Betracht, also namentlich das Knorpel- und Knochengewebe. Reichert hat die Gewebe der Bindesubstanzen als eine zusammenhängende Gruppe erkannt und die im Laufe der Entwicklung vorkommenden Uebergänge zwischen den einzelnen Geweben dieser Gruppe nachgewiesen, so daß an der ursprünglichen Identität kein Zweifel besteht. So finden sich z. B. deutliche Uebergänge zwischen fibrillärem Bindegewebe und Knorpel an dem Bindegewebsknorpel der Bandscheiben der Wirbelsäule, wo sich bei der Regeneration nach partieller Zerstörung spindelförmige Zellen mit fibrillärer Zwischensubstanz bilden.

Bekannt ist außerdem, daß die knochenbildenden Zellen, die Osteoblasten, ebenfalls nichts anderes als modifizierte Bindegewebszellen sind.

Das Verhältnis des Blutgefäßendothels zur Bindegewebsbildung ist noch nicht vollständig geklärt.

Die Frage der Entstehung von Bindegewebszellen aus Leukozyten hat seit langem große Schwierigkeiten bereitet und wurde zuerst bei der Organisation des Thrombus durch Virchow aufgeworfen. Es wird aber daran festgehalten, daß die Bindegewebszellen des neugebildeten Granulations- und Narbengewebes nicht aus ausgewanderten Leukozyten, sondern aus den präexistierenden Bindegewebszellen hervorgehen.

Im allgemeinen können wir uns von der Heilung durch Granulationen folgendes Bild machen, welches nicht wesentlich, sondern nur in manchen Einzelheiten verschieden ist, je nachdem die Heilung aseptisch oder unter Mitwirkung von Eitererregern verläuft. Sie beginnt mit einer gewissen Hyperämie, die sich mehr oder weniger tief in das Gewebe erstreckt. Unmittelbar nach der Verwundung bedeckt sich die Wundfläche mit einer Fibrinschicht, vermischt mit Resten des extravasierten und an der Oberfläche geronnenen Blutes. Diese Schicht ist der Hauptsache nach als entzündliches Exsudat aufzufassen, welches dem als dichte, fädige Gerinnungsmasse zwischen den Zellelementen und Gewebsfasern auftretenden Gewebe eine gewisse Festigkeit verleiht. Die Exsudatschicht wird immer dicker und hängt mit der Oberfläche innig zusammen. Bei Gegenwart von Mikroorganismen, bei septischen Prozessen ist sie

stärker. Nach der Verletzung beginnt bald die Auswanderung der Leukozyten aus den Gefäßen in der Nähe der Wundfläche. Ihre Zahl ist nach Marchand wesentlich durch die vorhandenen chemotaktischen Reize bedingt, sie sind sehr viel zahlreicher unter dem Einfluß von Zerfallstoffen, Verunreinigungen, Mikroorganismen. Das Fibrin bildet mit ihnen zusammen an der Oberfläche eine gelbliche Auflagerung. Mit in die Exsudatschicht eingebettet finden wir bei allen Wunden Teile des Gewebes, die bei der Verletzung zerstört werden und hier der Nekrose verfallen.

Am zweiten Tage beginnt die Wucherung der Gewebszellen; die oberflächlichen Gefäße erweitern sich. Am dritten oder vierten Tage treten in Bindegewebszellen und Gefäßendothelien zahlreiche Mitosen auf. Gegen die Oberfläche finden sich in großer Zahl unregelmäßig gestaltete Bindegewebszellen, die zusammen mit Leukozyten in die Exsudatschicht hineinwachsende Gefäßsprossen begleiten.

Am Aufbau der Granulationen wirkt in erster Linie die Anordnung der neugebildeten Gefäße mitbestimmend. Jedem einzelnen Körnchen der Granulation entspricht ein Gefäßbäumchen, welches in zahlreiche feine Aestchen zerfällt. Diese, schlingenförmig in der Nähe der Oberfläche umbiegend, sammeln sich zu größeren abführenden Gefäßen. An die Gefäßschlingen lagert sich das aus Leukozyten und Fibroblasten gebildete Keimgewebe an. Das Stützgewebe der Granulationen benutzt zu seinem Aufbau den festen Zellbestand des Mutterbodens; es besteht aus den spindelförmigen Sprößlingen der Bindegewebsschichten, die den Grund der Granulationen bilden, und der zwischen den Zellen befindlichen fibrillären Zwischensubstanz. In den tieferen Schichten zeigt diese im allgemeinen eine zur Oberfläche parallele Richtung und größere Dichtigkeit. Dagegen ordnet sich das fibrilläre Gewebe mit seinen spindelförmigen Zellen weiter aufwärts längs den größeren Gefäßen an und umgibt sie mit einem mehr oder weniger starken Mantel. Größere Züge spindelförmiger Zellen, die aus der Tiefe kommen, lösen sich in einzelne, weiter auseinanderliegende auf und gehen deutlich in Fibrillen über. Auf diese Weise wird das Gewebe in der Nähe der Oberfläche immer lockerer und weicher. Das Zwischengewebe der oberflächlichen Schichten besteht aus einem Gewirr feiner Fäserchen, die in eine sehr fein granulierte Masse eingebettet sind. In frischem Zustand ist es eine eiweiß- und schleimhaltige Flüssigkeit, die das Gewebe durchtränkt. In den oberen Lagen treten meist netzförmige Fibrinfasern von stärkerem Glanz auf, die, zu einer dichteren Masse vereinigt, Rundzellen von der Beschaffenheit mehrkerniger Leukozyten einschließen. Außerdem sind große rundliche Zellen mit granuliertem oder vakuolärem Zellkörper eingelagert, deren Kern nach der Farbe mehr dem der Fibroblasten entspricht.

Diese Zellen, welche wahrscheinlich direkte Abkömmlinge von den letzteren sind, haben stark phagozytische Eigenschaften; mehrere von ihnen haben kleine Rundzellen aufgenommen. Je nach dem Grundgewebe, aus dem die Granulationen hervorgegangen sind, finden sich zellige Einlagerungen verschiedener Herkunft vor, z. B. Drüsenreste, Muskelelemente, Produkte des wuchernden Fettgewebes.

Elastische Fasern fehlen im Granulationsgewebe, sofern nicht Reste der früher vorhandenen Fasern sich darin erhalten haben.

Ebenfalls vermißt man Nervenfasern, was im Einklang mit der Unempfindlichkeit der Granulationen steht.

Die Granulationen sind ihrer Natur nach eine Bindegewebsformation; sie können sich überall bilden, wo gefäßhaltiges Bindegewebe vorhanden ist, also mit wenigen Ausnahmen in allen Teilen des Körpers. Beschränkt sich das Bindegewebe auf die Umgebung der Gefäße, wie z. B. im Zentralnervensystem, so geht die Granulationsbildung von diesen Zellen aus, bei den Muskeln von dem intermuskulären Bindegewebe.

An den Knochen sehen wir die Granulationen aus den Markräumen der Spongiosa und aus den Haversschen Kanälen der Kompakta hervortreten, besonders deutlich an der Grenze eines abgestorbenen Knochenteils.

Die Umwandlung des Granulationsgewebes in Narbengewebe kommt dadurch zustande, daß die ursprünglich sehr zahlreichen, weiten, dünnwandigen Gefäße einer allmählichen Rückbildung anheimfallen. Die Leukozyten werden immer spärlicher, während die fibrilläre Zwischensubstanz zunimmt. Die Ausscheidung der Fibrillen geschieht nach der Art eines organischen synäretischen Vorganges, wie er bei den organischen Kolloiden geläufig ist (v. Gaza). Bei einer gewissen Mächtigkeit der Fibrillen macht die Faserbildung halt, die Reste der Bildungszellen mit ihren Kernen bleiben als fixe Bindegewebszellen bestehen und lagern sich der Oberfläche der Fibrillenbündel an. Mittlerweile erfolgt auf dem schrumpfenden Keimgewebe durch Wucherung des Epithels von den Wundrändern her in Form eines langsam sich verbreiternden bläulichen Saumes die Bekleidung mit Epidermis. Diesem Randsaum wachsen oft kleine Epithelinseln entgegen, die inmitten der Granulationsfläche aus Resten einzelner Ausführungsgänge von Schweißdrüsen und Haarbälgen sich entwickelt haben.

Dem physikalisch-chemischen Geschehen im Wundgewebe ist bis jetzt ungenügende Berücksichtigung zuteil geworden. Es ist keine Frage, daß demselben, besonders soweit

sich dasselbe an den Kolloiden abspielt, eine Hauptrolle zufällt: v. Gazas Studien geben uns darüber gute Einsicht.

Nach seinen Untersuchungen über „die Bedeutung der Kolloidchemie für die Theorie des Wundheilungsvorgangs sind Quellung und Auflösung der zwischen den Zellen und Stützgeweben liegenden Stoffe des Wundgewebes nötig, damit eine organische Vereinigung der Wunde zustande kommt. Gegeneinanderliegende Wundflächen sind erst dann heilfähig, wenn die Wundkolloide den für die organische Vereinigung geeigneten Quellungs- oder Lösungszustand erreicht haben. Der heilfähige Kolloidzustand liegt für das Fibrillenkollagen bei der Aggregatstufe des weichsten Gels oder der Kolloidenlösung. Quellung und Lösung erfolgen in engster Abhängigkeit vom Stoffwechsel der Bindegewebsbildungszellen. Bei der Heilung oder Vernarbung geht umgekehrt der Zustand des in den jungen Bildungszellen aufgespeicherten Gewebskollagens wieder vom Weich bis zum Fest. Die Anbildung der spezifischen Grundsubstanzen zwischen den Zellen geschieht durch Entquellung oder Synäresis.

Beim Zugrundegehen der nicht mehr lebensfähigen Wundgewebsanteile, bei den nekrolytischen und Demarkationsvorgängen spielen fermentative Vorgänge eine große Rolle. Dabei sind drei verschiedene Wirkungen zu unterscheiden: 1. die Autolyse durch die zelleigenen Fermente zugrundegehender Gewebsteile, 2. die Heterolyse durch die Leukozytenfermente, 3. die Histolyse oder Isolyse durch gewebseigene oder gewebsverwandte Fermente. Autolyse und Heterolyse durch Leukozytenfermente beherrschen die rein destruktiven Vorgänge und lösen die Wundtrümmer vom lebenden Gewebe ab (Nekrolyse). Histolyse und Isolyse dagegen herrschen beim Umbau in der lebenden Gewebszone vor. „Beide Lösungsarten sind vorbereitende Akte zum Wiederaufbau. Die alten Bausteine des Bindegewebes, Fettgewebes usw. werden in neue Formen gegossen und erscheinen im Narbengewebe wieder."

Was das Wachstum der Granulationen betrifft, so wird es nach Rost angeregt, einmal durch bei der Heilung infizierter Wunden in den Bakterienleibern enthaltene Stoffe und zweitens durch Zerfallsprodukte körpereigener Zellen, die vielleicht unter Mitwirkung des in den polynukleären Zellen enthaltenen tryptischen Fermentes frei werden. Durch Unterstützung eines dieser beiden genannten Faktoren, wie z. B. durch feuchte Verbände, Salbenverbände und Perubalsam, können wir indirekt das Granulationsgewebe zur stärkeren Wucherung veranlassen. Dagegen fehlte es an einem direkt das Bindegewebe zu gesteigertem Wachstum anregenden Mittel, bis in den ersten Kriegsjahren das damals neu hergestellte Granugenol in die Therapie eingeführt wurde.

Die wissenschaftliche Grundlage hierfür schuf Rost. Es war ihm aufgefallen, daß bei der Behandlung von Fisteln mit Beckscher Wismutpaste die Erfolge sehr verschieden waren. Er vermutete, daß die jeweilige Wirkung mit der für die Paste benutzten Vaseline in Beziehung stände, da der Grund nicht in dem sich stets gleichbleibenden Wismut liegen konnte.

Lange experimentelle Arbeiten an der Heidelberger Chirurgischen Klinik zur Untersuchung über „granulierende Entzündungen des Knochenmarks" ergaben im mikroskopischen Bild, daß nach Injektionen verschiedener Mineralöle ins Knochenmark von Kaninchen das Bindegewebe zu einer auffallenden Wucherung angeregt worden war. Rost glaubte anfänglich, daß die Grenzkohlenwasserstoffe die Träger dieser Eigenschaft seien, kam aber von dieser Annahme bald wieder ab, da er beobachten mußte, daß ganz reines Paraffinöl diese Eigenschaft nicht zum Ausdruck brachte. Die gemeinsam mit Werner ausgeführten chemischen und biologischen Untersuchungen, nämlich von Stoffen wie die Paraffina liquida verschiedener Pharmakopoeen, das Benzol, das Naphthalin, das Anthracen, das Cymol, verschiedene Terpene, die Hauptvertreter der Phenole und Kreosote, die bekanntesten Kampfer, das Pyridin, Piperidin, Chinolin, Acridin und reine Naphthensäuren, sowie Salze der letzteren und anderer, die mit den Mineralölen in irgendwelche Beziehung gebracht werden konnten, ergaben folgendes Resultat:

Die Paraffina liquida erwiesen sich völlig wirkungslos. Das Benzol, das schon wegen seiner sehr geteilten Beurteilung bei der Anwendung bei Leukämie Interesse hat, regte das Bindegewebe kaum nennenswert an, ebenso minimal das Naphthalin, ein integrierender Bestandteil der Steinkohlenteeröle, während das Anthracen, das nach Davis Zellspaltungen und geschwulstähnliche Bildungen verursachen soll, schon 1% ig stark entzündend gewirkt hatte. Das Cymol, das gewissermaßen den Uebergang vom Benzol zu den Terpenen bildet, reagierte nach keiner Richtung hin. Die Gruppe der Terpene zeigte durchweg etwas Bindegewebsenergie, und manche, wie z. B. das Dipenten, auffallend große. Die Phenole regten das Bindegewebe nur in geringem Maße an, eine Ausnahme machte hier nur das Eugenol, das ungesättigter Natur ist. Die Kreosotkörper reagierten nur schwach und lokal begrenzt. Die kampferartigen Körper, bei denen es nahe lag, durch ihre antiseptische Kraft eine Anregung der Lebensenergie des Bindegewebes zu bewirken, vermochten nur eine auffallend starke Durchblutung der Gewebe hervorzurufen. Die Basen Pyridin, Piperidin und Acridin reizten zu stark, während das Chinolin, besonders nachdem es mit einer harmlosen organischen Säure neutralisiert war, die Bindegewebsenergie anzuregen imstande war. Die Naphthensäuren, die hier

in Betracht kommen, wirkten nicht, naphthensaures Chinolin nur ganz schwach.

Diese systematischen, biologischen Prüfungen zeigten, daß die derartig wirkenden Stoffe fast durchweg ungesättigter Natur sind und in ihrem chemischen Charakter den partiell hydrierten Kohlenwasserstoffen, wie z. B. den Terpenen und Polyterpenen, am meisten entsprechen. Diese Bindegewebsenergie wird auch wahrscheinlich durch Spuren höher molekularer basischer Stoffe in organischer Bindung und einem ebenfalls begrenzten Gehalt an bestimmten hydroxylhaltigen Körpern unterstützt. Ferner zeigt es sich, daß nur aus einigen wenigen Mineralölen ausgesprochen bindegewebsanregende Bestandteile isoliert werden können und daß von diesen wieder einige infolge irgendwelcher Beimengungen toxisch wirken.

Diese Resultate veranlaßten daher Rost, von einem chemisch reinen Körper zur Anregung des Bindegewebes abzusehen und ein Gemisch jener verschiedenartiger Körper, so wie es in den Mineralölen ganz bestimmten Ursprungs enthalten war, klinisch-therapeutisch zu verwerten. Er veranlaßte daher die Firma Knoll A.-G., ein unter diesen Gesichtspunkten gereinigtes Oel bestimmten mineralischen Ursprungs herzustellen, welches als Granugenol in den Handel kam.

Es ist also das Granugenol ein nur zum Teil gereinigtes Mineralöl bestimmter Herkunft, das befreit von schädlich wirkenden Stoffen einen biologisch garantierten Gehalt an spezifisch bindegewebsanregenden Bestandteilen enthält.

Eigene klinische Erfahrungen und Beobachtungen an einem ausgedehnten klinischen Material sind, wie Rost angibt, so günstig, daß sich seine experimentell gefundenen Resultate restlos auf den Menschen übertragen lassen.

Die weiteren Erfahrungen, soweit sie bisher mitgeteilt sind, bestätigen die Resultate Rosts.

Kolb beobachtet, daß die Wundheilung bei Verwendung des Granugenols rascher verlief, als sonst üblich war. Es setzte eine rasche und reichliche Granulationsbildung ein und bot einen Schutz gegen Infektion dem Körper gegenüber. Auf die Epithelisierung der Granulationen hat das Wundöl keinen nachteiligen Einfluß.

Weiter berichtet Runk über seine guten Erfahrungen mit Granugenol bei Wunden mit großen Weichteil- und Höhlendefekten, die in Bildung fester straffer Granulationen und dadurch be-

dingter indirekter antiseptischer Wirkung und schonendem Verbandwechsel bestehen. Nach seiner Ansicht hat das Präparat auch den Vorteil, daß das Vorkommen adhärierender Narben mit ihren bewegungshemmenden Wirkungen vermieden oder verringert wird.

Fiedler verfolgte die Wirkung des Granugenols an über hundert Fällen. Bei flächenhaften Wunden beobachtete er eine schnelle Reinigung und gute Granulationsbildung. Auch hatte er den Eindruck, daß die Ueberhäutung schneller vor sich ging. Die Narben erwiesen sich sehr nachgiebig und der normalen Haut sehr ähnlich. Bei Höhlenwunden sah er schnelles Ausgranulieren, insbesondere in fünf Fällen von Empyemoperationswunden, ferner bei Operationswunden nach perityphlitischen Abszessen rasche Ausheilung.

An einem zahlreichen geeigneten Material konnte auch Reiss die Wirkung des Granugenols prüfen. Bei Wunden mit großen Defekten sowie bei frischen Operationswunden bemerkte er rasche Reinigung und Granulationsbildung, die zum Teil beim Vergleich mit anders behandelten Wunden geradezu frappant waren. Auch bei Amputationswunden, komplizierten Knochenschußfrakturen, Dekubitus, Fisteln, alten Wunden mit kaum vorhandener Heiltendenz hatte er durchaus gute, zum Teil erstaunliche Resultate, wie seine mitgeteilten Fälle zeigen. Die Granulationen waren nach seinen Beobachtungen, abgesehen von einem Fall, frischrot und straff. Die Sekretion nahm meistens unter der Behandlung zu, ohne schädigend zu wirken. Die Narben waren meistens fest und straff. Daß es bei der Granugenolbehandlung wenig zu narbigen Verwachsungen kommt, führt Reiss auf die festen Granulationen zurück, die später der Schrumpfung weniger anheimfallen.

Weitere günstige Erfahrungen wurden mitgeteilt von Dietrich, Hiller, Seubert, Kochmann, Kraus, Schütz u. a.

Es scheint mir wichtig, die neueren Untersuchungen mitzuteilen, die Privatdozent Dr. Gundel am Hygienischen Institut der Universität Heidelberg auf ev. bakterizide Eigenschaften und Sterilität des Präparates angestellt hat. Die Versuche ergaben, daß bei einer Reihe für den Menschen pathogener Kokken und Bazillen eine entwicklungshemmende Wirkung nicht festzustellen war. Man darf aus den Beobachtungen schließen, daß das Granugenolöl nicht im Sinne der Desinfektionspraxis eine stärkere direkte keimtötende oder entwicklungshemmende Wirkung besitzt, daß die günstigen Beobachtungen mit diesem Präparat und überhaupt in vivo offenbar auf indirekte Wirkungen durch Beeinflussung des Gewebes u. a. zurückgeführt werden dürfen.

Die bakteriologische Untersuchung ergab folgendes: Sowohl unter aeroben als auch anaeroben Bedingungen in den verschie-

densten Nährsubstraten und bei verschiedener Temperatur war ein Wachstum irgendwelcher Mikroorganismen nicht zu erzielen. Auch die direkte mikroskopische Untersuchung zahlreicher (aus den verschiedenen Präparaten) entnommener Proben ergab gleichmäßig das Fehlen von Mikroorganismen, selbst harmlose saprophytische wurden vermißt. Darnach ist das Präparat Granugenol als steril zu bezeichnen. (Unveröffentlichte Versuche.)

Im folgenden möchte ich nun über die Ergebnisse berichten, die ich selbst bei der Heilung intraoraler Operationswunden unter Anwendung des Granugenols in einer größeren Anzahl von Fällen feststellen konnte.

Der Aufbau der Schleimhaut in der Mundhöhle zeigt, daß die unter dem zarten, geschichteten Plattenepithel liegenden Schichten größtenteils bindegewebiger Natur sind. Die auf das Epithel folgende Tunica propria stellt ein locker gefügtes Netz feiner Bindegewebszüge dar, in das wiederum ein elastisches Fasernetz eng verwoben ist, reich mit Blut- und Lymphgefäßbahnen aus der Spongiosa des Knochens ausgestattet. Die bindegewebige Zwischensubstanz, die Submucosa, in den verschiedenen Bezirken verschieden mächtig, besteht aus straffen Bindegewebszügen, in die mehr oder weniger Fettgewebe eingelagert ist.

Es lohnt sich also, die Wirkung des Granugenolöles bei der Behandlung intraoraler Operationswunden zu beobachten. Ein rascher Verschluß der Wunden ist hier eine besondere Notwendigkeit. Abgesehen davon, daß sie sofort mit Bakterien und zwar pathogener Art beschickt werden, kommt es hier häufig zu mechanischen Störungen der Heilung, da wir die Mundhöhle nicht wie eine verletzte Extremität ruhigstellen können. Außerdem soll die Hauptfunktion, die Nahrungsaufnahme, baldmöglichst wiederhergestellt werden. Der Heilerfolg bei einer oralen Wunde, wie wir sie bei Cystenoperationen, Resektionen von Wurzelspitzen, Kieferresektionen oder größeren Reihenextraktionen setzen, hängt bei der Behandlung mit einem Wundöl wesentlich davon ab, wie lange das Oel an den Wundflächen haftet. Ein Teil wird natürlich durch den Kauakt und die dauernden Bewegungen der Zunge fortgeschwemmt. Ein dünner Ueberzug scheint aber dennoch zurückzubleiben, denn ein leichter Abstrich der Wunde, 24 Stunden nach der Behandlung genommen und in ein Glas Wasser gebracht, zeigte auf der Wasseroberfläche immer noch die charakteristischen Interferenzerscheinungen, die Farbenringe der mineralischen Oele.

Bei der therapeutischen Anwendung des Granugenols bediente ich mich einer einfachen Methode:

Die Nähte bleiben liegen und in die Nahtlücken wird mit einer stumpfen Kanüle das Oel langsam eingespritzt, ohne dabei

das Gewebe zu infiltrieren. An geeigneten Stellen wird die Naht noch mit einer granugenoldurchtränkten Kompresse bedeckt.

In Extraktionswunden einen ölgetränkten Tampon einzulegen, halte ich nach meinen Beobachtungen nicht für ratsam, da die Tendenz der Wunde, sich zu schließen, dadurch eher gehindert als gefördert wird. Dagegen erzielte ich viele günstige Resultate, wenn nach der Extraktion die Wunde mit Granugenol ausgewaschen oder vollgeträufelt worden war. In diesem Falle bildet das Wundöl zusammen mit dem Blutkoagulum einen festen Pfropf, verhindert dadurch das sonst leichte Eindringen von Bakterien und ev. Infektion durch Nahrungsteile und bildet außerdem ein gutes Nährsubstrat für die spätere Ausfüllung durch Bindegewebe.

Dagegen empfiehlt sich das Einlegen eines Gazetampons, der vorher mit Granugenol getränkt wurde, in Wunden, wo es gilt, einen vorzeitigen Verschluß der Wundränder zu verhindern, also z. B. bei eitrigen Prozessen am Fundus der Alveole. Ein großer Vorteil ist hierbei, daß sich die Oeltampons im Gegensatz zu anderen, z. B. gewöhnlichen Jodoformgazetampons, wieder schmerzlos entfernen lassen, nicht festkleben und die neugebildeten feinen Granulationen nicht lädieren.

---

Zum Schluß möchte ich eine etwas ausführlichere Darstellung des Heilverlaufs in ein paar charakteristischen Fällen bringen.

I. H. M. 50-jähriger Mann.

Befund: Große Cyste des r. O. K., die bis zum Jochbogen reicht.

23. I. 33. Operation nach der zweiten von Partsch angegebenen Methode. Die Wundränder werden vernäht.

27. I. 33. Trotz engliegender Nähte zeigt die Wunde keine Tendenz sich zu schließen, die Wundränder sehen aus wie eingerollt. Zwischen die Nähte wird Granugenol eingespritzt.

30. I. 33. Man sieht noch keine wesentliche Veränderung.

1. II. 33. Die Behandlung mit Granugenol wird jeden zweiten Tag wiederholt. (Diese Art der Therapie, mit je einem behandlungsfreien Tag, erwies sich in den meisten Fällen als optimal.)

7. II. 33. Schöne Granulationsbildung, die Wundränder haben sich endlich verschlossen und der durch die Herausnahme der Cyste entstandene Hohlraum scheint sich wieder aufzufüllen. Von hier ab wurde das Granugenol nur noch außen auf die Wunde getupft.

14. II. 33. Die Wunde ist tadellos geheilt.

II. G. H. 25 Jahre alte Patientin.

Das Röntgenbild zeigt ein großes Granulom am zweiten Prämolaren, u. r.

6. XII. 32. Wurzelspitzenresektion. Vernähung der Wunde.

7. XII. 32. Die Wundränder sind bläulich verfärbt. Auf Druck sind sie sehr schmerzempfindlich. Die Umgebung der Wundränder stark ödematös verändert. Granugenolbehandlung.

10. XII. 32. Das Aussehen der Wunde hat sich wesentlich gebessert. Es beginnt die Bildung von blassen Granulationen.

12. XII. 32. Unter der dauernden Behandlung mit Granugenol (jeden 2. Tag) bilden sich schöne Granulationen und die Wunde schließt sich allmählich.

17. XII. 32. Die langdauernde Schwellung ist ganz zurückgegangen und die Wunde ist gut verheilt.

III. R. Ph. 32 Jahre.

26. VI. 33. Extraktion von 3, 4, 5, 6 l. u. Abtragung der scharfen Alveolenränder und Vereinigung der Schleimhautlappen durch Naht. In die leere Alveole wird sofort Granugenol bis zum Ueberlaufen eingespritzt.

28. VI. 33. Die normale Wundentzündung ist bereits zurückgegangen, die Farbe ist wieder mehr rosa geworden.

30. VI. 33. Wiederholung der Behandlung.

1. VII. 33. Die ursprünglich große Wunde hat sich überraschend schnell geschlossen.

---

Im allgemeinen kann gesagt werden, daß eine günstige Beeinflussung der Wundheilung mit Granugenol zu erzielen ist und daß sich die mit dem Präparat behandelten Wunden durchweg schneller und ohne Komplikationen schließen. Es spielen hier natürlich, wie bei jeder Wundtherapie, die individuellen Verhältnisse eine ausschlaggebende Rolle, die einen exakten Vergleich erschweren. Wenn von zwei Extraktionswunden in derselben Mundhöhle die eine mit Granugenol behandelt, die andere sich selbst überlassen wurde, konnte man jedoch einwandfrei feststellen, daß die durch das Oel beeinflußte Wunde wesentlich rascher zum Verschluß kam.

---

## Literatur.


1. Thiersch, Die feinen anatomischen Veränderungen nach Verwundung der Weichteile.
2. Marchand, Der Prozeß der Wundheilung.
3. v. Gaza, Grundriß der Wundversorgung und Wundbehandlung.
4. Ziegler, Zit. von Brunner.
5. Brunner, Handbuch der Wundbehandlung.
6. v. Gaza, Die Bedeutung der Kolloidchemie für die Theorie des Wundheilungsvorganges.
7. Rost, Ueber Stoffe, die das Bindegewebe zum Wachstum anregen. M. M. W. 1915, Nr. 25.
8. Werner, Ueber Stoffe, die das Bindegewebswachstum zu beeinflussen vermögen. D. Z. f. Chirurgie, 133 Bd.
9. Fiedler, Ueber granulierendes Wundöl „Knoll", D. M. W. 1915, Nr. 39.
10. Kolb, Ueber Erfahrungen mit dem granulierenden Wundöl Knoll. M. M. W. 1915, Nr. 25.
11. Kochmann, Wundöl — Knoll. Z. f. ärztl. Fortbldg. 1916, 23.
12. Reiss, Erfahrungen mit Granugenol. Berliner Klin. Wochenschrift, 1916, Nr. 19.
13. Runck, Beitrag zur Wundbehandlung mit granulierendem Wundöl — Knoll. Med. Klin. 1915, Nr. 37.
14. Schütz, Die Anwendung des Granugenol in der Chirurgie D. M. W. 1925, Nr. 8.
15. Seubert, Zur Verwendung des Granugenol „Knoll" M. M. W. 1916, Nr. 12.
16. Dieterich, Ueber Granugenol — Knoll, M. M. W. 1916, Nr. 7.
17. Kraus, Arzneiliche Wundbehandlung. Diss.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Klug für die Ueberlassung der Arbeit, Herrn Professor Dr. Weissenfels für das mir zur Verfügung gestellte Material sowie Herrn Privatdozent Dr. Gundel für die mir zur Verfügung gestellten bakteriologischen Versuche meinen besten Dank auszusprechen.

## Lebenslauf.

Am 2. November 1908 wurde ich Erich Armbrust in Kaiserslautern geboren. Von meinem 6. Jahre an besuchte ich die Volksschule in Nürnberg. Nach 4 Jahren kam ich an die dortige Oberrealschule, wo ich bis zur Unterprima blieb. Den Rest der Schulzeit verbrachte ich an der Oberrealschule in Heidelberg, an der ich Ostern 1928 die Reifeprüfung bestand. Mein Studium begann ich im S. S. 1928 an der Heidelberger Universität, wo ich im Wintersemester 1931 mein Vorexamen ablegte. Das zahnärztliche Staatsexamen brachte ich am 1. Juni 1933 zum Abschluß.